

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
30 mai 2003 (30.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/044019 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 471/08, A61K 31/55, A61P
25/00 // (C07D 471/08, 241:00, 221:00)

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo,
174, avenue de l'France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/03985

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
21 novembre 2002 (21.11.2002)

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Langue de dépôt : français

Publiée :

(26) Langue de publication : français

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(30) Données relatives à la priorité :
01/15153 23 novembre 2001 (23.11.2001) FR

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

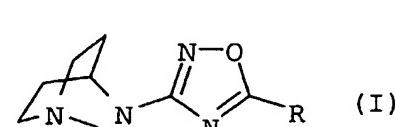
(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : GALLI,
Frédéric [FR/FR]; 6, avenue du Rueil, F-92420 Vaucresson (FR). LECLERC, Odile [FR/FR]; 11, rue Winston Churchill, F-91300 Massy (FR). LOCHEAD, Alistair [GB/GB]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton le Pont (FR).

(54) Title: 4-(OXADIAZOL-3-YL)-1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]-NONANE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 4-(OXADIAZOL-3-YL)-1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]-NONANE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



preventing disorders related to nicotinic receptor dysfunction, in particular in the central nervous system.

(57) Abstract: The invention concerns a compound of general formula (I), wherein: R represents a phenyl group substituted by one or several halogen atoms, by one or several C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, nitro, amino, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, or methylenedioxy groups, or a pyridinyl group, or a thiényl group. The invention also concerns compounds which are nicotinic receptor ligands, and which are useful for treating or

(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I) dans laquelle R représente un groupe phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆) alkyle, (C₁-C₆) alcoxy, nitro, amino, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, ou méthylénedioxy, ou un groupe pyridinyle, ou un groupe thiényle. La présente invention a pour objet des composés qui sont des ligands des récepteurs nicotiniques, et qui sont utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

BEST AVAILABLE COPY

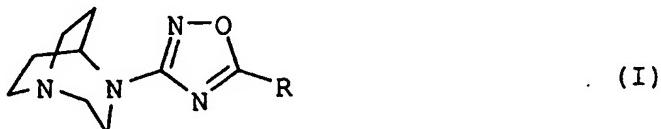
Dérivés de 4-(oxadiazol-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]-nonane, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 La présente invention a pour objet des composés qui sont des ligands des récepteurs nicotiniques, et qui sont utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

10

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale (I)

15



dans laquelle R représente un groupe (C_3-C_6)cycloalkyle ou un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy, nitro, amino,

20 dialkyl(C_1-C_3)amino, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, méthylènedioxy, ou un groupe pipéridin-1-yle, ou morpholin-4-yle, ou pyrrolidin-1-yle, ou azétidin-1-yle, ou azépin-1-yle, ou pyridinyle, ou thiényle, ou pyrazinyle, ou furyle, ou benzofuryle, ou

25 benzothiényle, ou indolyle, ou pyrimidinyle, ou pipérazinyle, ou isoxazolyle, ou phénoxazinyle, ou dibenzofuryle ou dibenzothiényle ou pyrrolyle, ou naphtyle, chacun de ces groupes pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome

30 d'halogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, amino, (C_1-C_3)dialkylamino, ou (C_3-C_8)cycloalkylamino.

Un sous ensemble de composés préférés est celui des 35 composés de formule générale (I) dans laquelle R représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupes (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, ou méthylènedioxy, ou un

méthylènedioxy, ou un groupe pyridinyle, ou un groupe thiényle.

Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

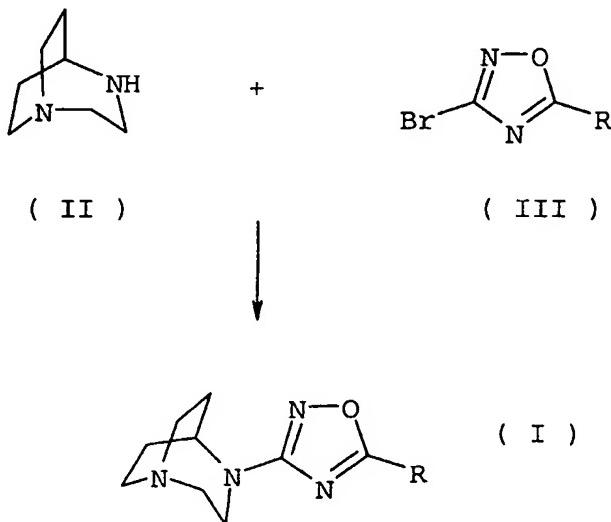
Les composés de l'invention peuvent être préparés par un procédé illustré par le schéma 1 qui suit.

On fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane de formule (II) avec un composé de formule générale (III), dans laquelle R est tel que défini ci-dessus.

La réaction peut être une réaction de substitution nucléophile, effectuée en présence d'une base forte telle que le carbonate de césium ou la triéthylamine.

On peut aussi effectuer une réaction de couplage de type Buchwald (*J. Org. Chem.* (1997), **62**, 6066-6068) en présence d'un catalyseur au palladium tel que l'acétate de palladium, le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (0), d'un ligand de complexation tel que la triphénylphosphine, la tributylphosphine ou le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle, et d'une base, par exemple organique telle que le t-butoxyde de sodium, ou minérale telle que le carbonate de césium, ou toute autre méthode de couplage.

Schéma 1

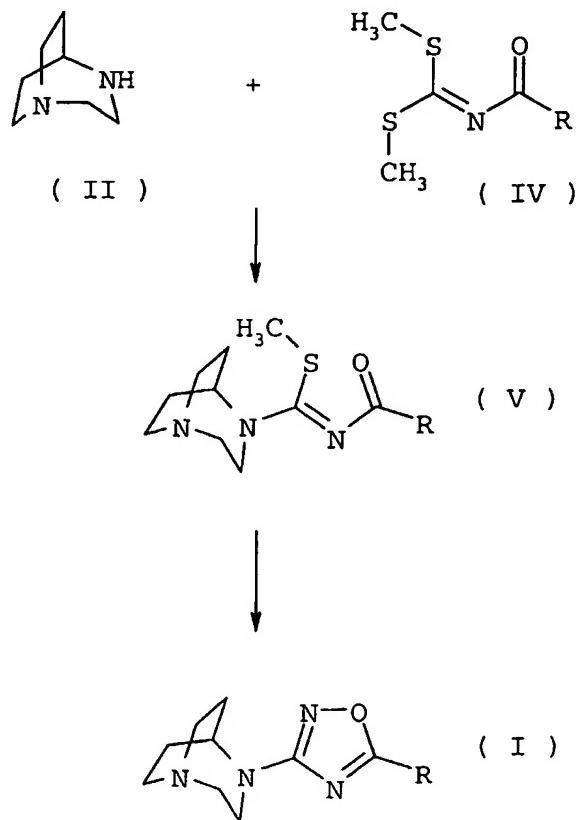


La préparation du 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrite dans *J. Med. Chem.* (1993), 36, 2311-2320.

Les composés de formule générale (III) sont accessibles à partir des nitriles correspondants et de dibromoformaldoxime selon une méthode décrite par exemple dans *J. Het. Chem.* (1989), 26, 23. Le dibromoformaldoxime est préparé par une méthode décrite par exemple dans *Tet. Lett.* (1984), 487.

Alternativement, les composés de formule générale (I) peuvent être préparés selon le schéma 2 suivant ; on fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane de formule (II) avec un composé de formule générale (IV) dans laquelle R est tel que défini ci-dessus. On obtient un intermédiaire de formule générale (V), que l'on cyclise finalement en présence d'hydroxylamine.

Schéma 2



Les composés de formule générale (IV) sont accessibles par une méthode décrite par exemple dans *J. Het. Chem.* (1990), 27, 1689.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N., ainsi que, dans certains cas, les spectres de diffraction aux rayons X, confirment les structures des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "--" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).

Bromhydrate de 4-[5-phényl-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

Dans un réacteur de 10 ml on introduit successivement 0,2 g (1,6 mmole) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 6 ml de tétrahydrofurane, 0,22 g (1,6 mmole) de 3-bromo-5-phényl-(1,2,4)oxadiazole et 0,24 ml (1,7 mmole) de triéthylamine, et on chauffe le mélange au reflux pendant 20 h.

On le verse dans de l'eau, on extrait la phase aqueuse par du chloroforme, on séche les phases organiques, on les filtre et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne d'alumine en éluant par un mélange 60/40 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle. On obtient 0,11 g de produit que l'on dissout dans 20 ml d'acétone pour ajouter ml d'acide bromhydrique en solution à 33% dans l'acide acétique. On collecte les cristaux obtenus par filtration.

On obtient 0,070 g de bromhydrate.

Point de fusion : 262-265°C.

Exemple 2 (Composé N°9).

Bromhydrate de 4-(5-thién-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane

2.1 *N*-[(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(méthylsulfanyl)méthylène]thiophène-2-carboxamide.

Dans un réacteur de 50 ml on introduit 0,3 g (2,4 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 10 ml d'alcool éthylique et 0,55 g (2,4 mmoles) de *N*-(bis-méthylsulfanyl)méthylène]thiophène-2-carboxamide, on chauffe le mélange au reflux pendant 30 min et on le concentre sous pression réduite.

On obtient 0,74 g d'intermédiaire que l'on utilise sans purification.

2.2 Bromhydrate de 4-(5-thién-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane.

Dans un réacteur de 100 ml on introduit 0,74 g de *N*-[(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(méthylsulfanyl)méthylène]thiophène-2-carboxamide en solution dans 20 ml de toluène, puis on ajoute 0,72 g (10,3 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine, 20 ml d'alcool éthylique et 20 ml d'acide acétique, et on chauffe le mélange au reflux pendant 1 h. On concentre la solution sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.

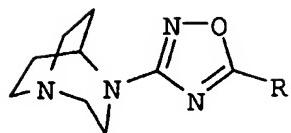
On obtient 0,37 g de produit que l'on dissout dans 15 ml d'acétone pour ajouter 0,25 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique et on collecte les cristaux formés par filtration.

Point de fusion : 278-280°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Dans la colonne «Sel», «-> désigne un composé à l'état de base, «HBr» désigne un bromhydrate. Les rapports molaires acide:base sont indiqués en regard.

Tableau



N°	R	sel	Pf °C
1	C ₆ H ₅	HBr 2:1	262-265
2	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	HBr 1:1	271-272
3	2-F-C ₆ H ₄	HBr 1:1	275-276
4	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	HBr 1:1	258-259
5	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	HBr 1:1	239-240
6	3-Cl-C ₆ H ₄	HBr 1:1	268-269
7	3-OCF ₃ -C ₆ H ₄	HBr 1:1	207-211
8	Pyridin-3-yl	HBr 1:1	260-264
9	Thién-2-yl	HBr 1:1	278-280
10	3, 4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃	HBr 1:1	266-272
11	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	HBr 2:1	234-245
12	4-Br-C ₆ H ₄	HBr 1:1	276-278
13	3-CH ₃ -thiéen-2-yl	HBr 1:1	275-276
14	Pyridin-4-yl	HBr 1:1	269-272
15	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	HBr 1:1	274-275
16	Pipérazin-2-yl	HBr 1:1	247-248
17	5-CH ₃ -2-CF ₃ -fur-3-yl	HBr 1:1	240-241
18	3-Br-thiéen-2-yl	HBr 1:1	245-250
19	4-OCH ₃ -thiéen-3-yl	HBr 1:1	278-280
20	6-CH ₃ -pyridin-3-yl	HBr 2:1	244-246

Nº	R	sel	Pf °C
21	Naphtalén-1-y1	HBr 1:1	256-258
22	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	HBr 1:1	269-271
23	Fur-2-y1	HBr 1:1	249-251
24	Benzothiéen-2-y1	HBr 1:1	258-260
25	5-CF ₃ -fur-2-y1	HBr 1:1	238-240
26	2-Cl-pyridin-4-y1	HBr 2:1	243-246
27	6-Cl-pyridin-3-y1	HBr 1:1	272-274
28	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	HBr 1:1	279-281
29	2, 4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	HBr 1:1	266-268
30	3, 4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	HBr 1:1	269-271
31	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	HBr 1:1	264-266
32	3-Cl-benzothiéen-2-y1	HBr 1:1	280-282

Les composés de l'invention ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α_7 , selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, **22**, 564 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, **30**, 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucre à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 G pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau («buffy coat») à 40000 G pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 G pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 µl de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 µl de [³H] α -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 µl de tampon HEPES 20 mM. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,05%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à 1 µM finale ; la liaison non spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H] α -bungarotoxine, puis on calcule la CI₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.